

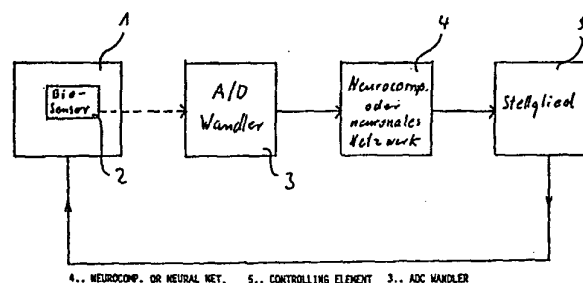


PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : G06F 15/20	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/00818 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. Januar 1994 (06.01.94)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/01566 (22) Internationales Anmeldedatum: 18. Juni 1993 (18.06.93) (30) Prioritätsdaten: P 42 20 169.1 19. Juni 1992 (19.06.92) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: HESCH, Rolf-Dieter [DE/DE]; Seestraße 1, D-7750 Konstanz (DE). (74) Anwälte: BOETERS, Hans, D. usw. ; Boeters Bauer Koepe, Bereiteranger 15, D-8000 München 90 (DE). (81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Mit geänderten Ansprüchen.</i>

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR THE ANALYSIS, USING BIOSENSORS, OF HIGHLY DYNAMIC HORMONE-SECRETION PHENOMENA IN DYNAMIC BIOLOGICAL SYSTEMS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND EINRICHTUNG ZUR ANALYSE VON HOCHDYNAMISCHEN SEKRETIONS-PHÄNOMENEN VON HORMONEN IN BIOLOGISCHEN DYNAMISCHEN SYSTEMEN MITTELS BIOSENSOREN



(57) Abstract

The invention concerns a method and device for the determination of a dynamic code of a dynamic biological system. The analysis of measurements made on the biological system, which behaves in accordance with the laws of self-organization, enables future values to be determined. An extensively cross-linked artificial intelligence, like that occurring in neuronal networks for instance, is required for this. The necessary measurements are provided by suitable biosensors fitted at several points in the dynamic biological system under investigation.

(57) Zusammenfassung

Mit der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren und eine Einrichtung zur Bestimmung eines dynamischen Code eines biologischen dynamischen Systems vorgestellt. Aufgrund der Analyse von Meßdaten des biologischen Systems, das sich nach den Gesetzmäßigkeiten der Selbstorganisation verhält, lassen sich Meßwerte für die Zukunft bestimmen. Hierzu ist eine hochvernetzte künstliche Intelligenz notwendig, wie sie beispielsweise in neuronalen Netzwerken vorzufinden ist. Die notwendigen Meßdaten werden mit geeigneten Biosensoren aufgenommen, die an mehreren Stellen in dem zu untersuchenden biologischen dynamischen System eingebaut sind.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MR	Mauritanien
AU	Australien	FR	Frankreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GA	Gabon	NE	Niger
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	HU	Ungarn	PL	Polen
BR	Brasilien	IE	Irland	PT	Portugal
BY	Belarus	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slowakische Republik
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LV	Lettland	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	MC	Monaco	UA	Ukraine
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	ML	Mali	UZ	Usbekistan
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam

VERFAHREN UND EINRICHTUNG ZUR ANALYSE VON HOCHDYNAMISCHEN
SEKRETIONSPHÄNOMENEN VON HORMONEN IN BIOLOGISCHEN DYNAMISCHEN
SYSTEMEN MITTELS BIOSENSOREN

Die vorliegende Erfindung befaßt sich mit einem Verfahren und einer Einrichtung zur Analyse von hochdynamischen Sekretionsphänomenen von Hormonen in Blut-Zirkulationssystemen mittels Biosensoren, insbesondere mit einem Verfahren und einer dieses Verfahren anwendenden Einrichtung zur Erkennung von dynamischen Mustern (Code) und deren Abänderung bei dynamischen Prozessen in lebenden biologischen dynamischen Systemen mittels hochvernetzter künstlicher Intelligenz.

In den vergangenen Jahren wurden mehrfach Versuche unternommen, durch gezielte Maßnahmen Konzentrationsstörungen einer bestimmten Substanz, die auf herkömmliche Art im Blut gemessen wurde, durch gezielte Zufuhr bestimmter Stoffe zu beseitigen. Genau

diese Therapie wird im Falle eines Diabetikers durch Abgabe von Insulin in das Blut-Zirkulationssystem durchgeführt.

Bisher wurde davon ausgegangen, daß sowohl Steroid- als auch Peptid- und Protein hormone im Blut in konstanter Konzentration zirkulieren. Der betreffende Hormonspiegel, so wurde angenommen, lag bei Gesunden in einem Bereich, der durch Messungen vieler "normaler" Systeme als Mittelwert mit einem Standardabweichungsbereich als Normal- oder Referenzbereich definiert wurde. Pathologische Abweichungen des hormonalen Systems wurden dadurch definiert, daß bei bestimmten Symptomen einer Erkrankung, die den Verdacht auf eine hormonal-bedingte Ursache weckten, die Messung der betreffenden Hormonkonzentration vom Normal- oder Referenzbereich abweichen mußte. Bei einer Abweichung nach unten spricht man von Unterfunktion, bei einer Abweichung nach oben von einer Überfunktion. Heilung ging neben einer Symptombesserung mit einer Rückkehr der Hormonkonzentrationen in den Normal/Referenzbereich einher.

Mit diesem Verständnis werden Zustände, nämlich "Gesundheit" und "Krankheit" als getrennte Entitäten beschrieben, die sozusagen durch ärztliche Diagnose oder gleichwertige Zustandsbeschreibungen voneinander abgeschieden und meßbar dargestellt werden.

Schon in dieser klassischen Definition von Krankheit als einem statistischen Ereignis, das einem einzelnen im Vergleich mit einer Population als Zustandsänderung widerfährt, wird deutlich, daß eine gewisse Zeitkomponente zu berücksichtigen ist, nämlich der Übergang von gesund zu krank. Dieser erfolgt einmal subjektiv im Erleben des Betroffenen als Patienten, das sich aber der kommunizierbaren Messung verschließt, und zum anderen sprunghaft während des Ereignisses der Feststellung einer meßbaren Abweichung und deren Offenbarung als Krankheit des Betroffenen. Diese statistische Medizin hat einen großen diagnostischen Fortschritt in der modernen Beschreibung von Krankheit als einer meßbaren Abweichung ermöglicht und bedeutet eine der

größten Errungenschaften gegenwärtiger Medizin in allen Bereichen, wobei hier das Beispiel der Hormone als Paradigma steht.

Bei genauerer Betrachtung fällt aber unmittelbar auf, daß raumzeitliche Krankheitsentwicklungen im Sinne einer "Krankheitsanbahnung" des Betroffenen aus einem Zustand des Gesundseins zu einem Zustand des Krankseins hierdurch nicht beschrieben werden können. Krankheit als Biographie war bislang nicht meßbar. Der Zeitraum zwischen gesund und krank ist nicht mit Laborwerten ausmeßbar und, wenn dies in der statistischen Medizin, die nie nur den einzelnen, sondern immer sein Verhalten im Vergleich zur Kontrollpopulation berücksichtigen muß, untersucht wurde, so fielen häufig pro Zeiteinheit große Datensätze an, die aus Mangel an Übersicht keinen Sinn ergaben oder einen solchen nur kurzfristig zu erkennen geben. Als Beispiel kann der Kranke auf der Intensivstation gelten, wo relativ zahlreiche, kurzfristig hintereinander gewonnene Laborwerte eine Definition des Zustands des Patienten ermöglichen soll. Es ist aber bekannt, daß nur etwa 10% der Werte überhaupt vom Krankheitsverständnis her zur Beurteilung des Zustandes des Kranken herangezogen werden, der Rest wird nicht verwertet und als stochastisches Rauschen bezeichnet, weil kein erkennbarer Sinn in den gesammelten Daten liegen soll.

Ein weiteres Beispiel ist der zeitliche Zusammenhang von Glucose und Insulin beim Normalen und beim Diabetiker. Bisher wurde über einen relativ großen Zeitraum von maximal 24 Stunden und weniger die Insulinabgabe dem Blutzucker angepaßt. Inzwischen weiß man aber, daß dieser Zusammenhang bei Normalen in vielen kleineren Zeitabschnitten besteht und daß der Diabetiker zum Beispiel am besten durch Insulinpumpen optimal zu versorgen ist.

Bei genauerer Betrachtung dieser Erkenntnis gelangt man zu einem neuen Krankheitsverständnis, welches sich in jüngster Zeit über dem bisher gültigen statistischen Konzept eines linearen Zusammenhangs von Ursache und Wirkung mit kausalen Zustandsänderungen (Gesundheit/Krankheit) entwickelt. In der Bio-

logie wurden nach neueren Erkenntnissen aus der Physik Experimente zur zeitlichen Programmierung der biologischen Signalübertragung durchgeführt. Dabei hat sich gezeigt, daß biologische Signale, welche an den für die spezifischen Rezeptoren empfangen und in biologische Information umprogrammiert werden, bei dieser Informationsübertragung schnell an- und abgeschaltet werden. Ebenso schaltet der Rezeptor seine Empfangsbereitschaft in Abhängigkeit vom Signal und in Abhängigkeit von der Rezeptorsignalverarbeitung auf und ab (Rezeptorsensitivierung und -desensitivierung). Mit diesem dynamischen "Zusammenspiel" der Signalbereitstellung, Verarbeitung und Beendigung baut die Natur komplexe biologische Regelsysteme in Zell- aber auch auf Organebene nach dem Prinzip der Selbstorganisation auf.

Wenn man diese Erkenntnis der Biologie nun auf die Signalkodierung in Hormonen anwendet, bietet es sich an, daß das Verhalten der zirkulierenden Hormonkonzentrationen einmal nicht nach statisch-statistischen mit situativen Messungen an einem beliebigen Zeitpunkt zu untersuchen, um diese mit dem Normal-Referenzbereich zu vergleichen. Vielmehr empfiehlt es sich, ein enges Zeitraster, wie es aus der biologischen Signalübermittlung bekannt ist, zu analysieren. Die Messung von Hormonen im 10-, 5-, 2- und 1-Minutentakt hat nun ergeben, daß die meisten Hormone im Blut nicht konstant zirkulieren, sondern einer intensiven Pulsamplituden- und -frequenzmodulation unterliegen, d.h. die Hormonkonzentration schwankt in Raum und Zeit. Es lassen sich raum-zeitliche Hormonmuster beschreiben, die für ein Individuum typisch sein können. In den letzten Jahren sind auch raum-zeitliche Muster beschrieben worden, die bestimmten Krankheiten zugeordnet sind. Dabei fällt auf, daß sich solche dynamischen Hormonmuster beim Normalen im bekannten "Normal/Referenzbereich" bewegen, maximale und minimale Ausschläge aber auch über oder unter der Standardabweichung liegen können.

Es fällt ferner auf, daß gestörte Muster bei Krankheit durchaus ebenfalls im "Normal/Frequenzbereich" zu liegen kommen. Der Übergang von gesund zu krank entwickelt sich also dynamisch im Normalbereich biologischer Signalübertragung bei jedem einzel-

nen Individuum. Es wird von "dynamischer Krankheit" gesprochen und beobachtet nicht mehr Zustandsänderung des Einzelnen im Vergleich zum Kollektiv, sondern man beschreibt hier dynamische Hormonmusteränderungen innerhalb einer "biographischen Medizin" am einzelnen Individuum.

Dieses neue Konzept stellt damit eine Fortentwicklung der statistischen Medizin auf eine evolutionär höhere Stufe dar. Es gestattet, die raum-zeitliche Entwicklung von krankhaften Veränderungen am einzelnen Individuum an sich zu beobachten. Ein ideales Verfahren wäre, solche gestörten dynamischen Informationsübertragungen, wenigstens in Grenzen, durch Rekonstruktion der zerstörten Hormonmuster wiederherzustellen, was in Ansätzen z.B. durch die Insulinpumpentherapie verfolgt wird, ohne daß hierbei eine deterministische Codierung verwendet wird. Hierbei handelt es sich um eine sogenannte Trendanalyse, bei der aus statistischen Daten der Vergangenheit eine operationale Prognose in die Zukunft gemacht wird, unter der Voraussetzung, daß sich die Zukunft statistisch, d.h. zufällig und linear nach Ursache und Wirkung wie die Statistik der Vergangenheit entwickelt. Dies ist eine deduktive Methode, welche Ergebnisse der Vergangenheit als Erwartung in die Zukunft projiziert.

Dieses Vorgehen ist praktisch überall in der Regeltechnik Biologie und den prognostizierenden Wissenschaften nicht hinreichend erfolgreich gewesen, weil die Wirkkräfte der uns umgebenden Welt nicht linear geordnet sind.

Es ist ein Anliegen zukünftiger Medizintechnologie, Hormonmuster, aber auch raum-zeitliche Muster von Substanzen, z.B. Glucose, Elektrolyte, Blutgase, im Rahmen von Krankheitsbeschreibungen und deren Therapie kontinuierlich meßbar zu machen. Dies ist durch die bisherige Technologie der häufigen Blutentnahme nicht mehr darstellbar.

Hierzu müssen also Sensoren entwickelt werden, welche über längere Zeit in der Blutbahn verweilen können, um raum-zeitliche Hormonmusteranalysen aufzunehmen.

Die bisherigen klassischen statistischen Analysen der Datenfülle erlauben lediglich die statistische Zuordnung der Richtigkeit der Meßwerte, sie gestatten aber keine Zuordnung einer Bedeutung, eines "Sinnes" in den Daten. Aus der synergetischen Cooperation der Funktion dynamischer Systeme (Chaoslehre) ist bekannt, undurchsichtige komplexe Vorgänge zu beschreiben. So ist es beispielsweise möglich, zu erkennen, daß aus der Fülle der Daten von dynamischen Hormonanalysen nicht eine Zufälligkeit steckt, sondern daß dahinter ein Determinismus, ein Programm bzw. ein Code verborgen ist, den wir mit den mathematischen Gesetzmäßigkeiten des deterministischen Chaos erfassen können.

Damit hat ein raum-zeitliches Muster eines Menschen eine für ihn typische Bedeutung, die mit seinem Gesundsein direkt zusammenhängt. Eine Zerstörung der raum-zeitlichen Hormonmuster in der biologischen Informationsübertragung ist mit Krankheit verbunden. Diagnostik am Individuum wird also die Beschreibung seiner Informationsmuster und deren Zerstörung durch Krankheit sein, und nicht mehr der statistische Vergleich mit Normal/Referenzbereichen einer Population, d.h. also nicht mehr zwei Zustände (gesund/krank), sondern eine individuelle Musteranalyse beschreibt den Zustand des Individuums. Die Überlegungen gehen davon aus, daß die erhaltenen Meßdaten zu zirkulierenden Hormonkonzentrationen in ihrer Pulsamplituden- und Frequenzmodulation nicht stochastisch-statistisch, also zufällig, geordnet sind. Im Gegensatz dazu benutzen Trendanalysen, wie bereits oben erwähnt, stochastisch-statistische Daten aus vergangenen Messungen und ordnen diese statistisch, um daraus sinnvolle und logische Erwartungen für die Zukunft zu erstellen. Bei diesen Schätzungen der Trendanalysen kann allerdings der systemimmanente Zufall die Annahmen, wie die Erfahrung zeigt, erheblich falsifizieren.

Grundvoraussetzung für die vorliegende Erfindung ist es also, daß nicht der Zufall, sondern ein mathematisch berechenbarer Determinismus, also ein Code in den Meßdaten verborgen liegt. Dieser Code wird im folgenden, im Gegensatz zum genetischen

Code, als dynamischer Code bezeichnet. Dabei wird stets davon ausgegangen, daß biologische Regelvorgänge an Zellen, Organen und dem Gesamtorganismus zum Beispiel durch Hormone in deterministischen Zeitreihen organisiert sind. Hierdurch werden in einer hohen Ordnung, die bislang nicht erkennbar war, alle zellulären Vorgänge des Organismus geregelt und kontrolliert. Eine derartige Codierung ordnet sich nach den Gesetzen der Selbstorganisation zu einem Determinismus. Der biologische Determinismus des dynamischen Code, der im Gegensatz zum Zufall den Sinn meßbar macht, erlaubt nun erstmalig ein "Lernen aus der Zukunft".

Als unerläßliches Element zur Analyse von Daten eines implantierten Biosensors wird also ein computergestütztes Verfahren hochvernetzter künstlicher Intelligenz benötigt, welches Muster und Strukturen, wie sie in raum-zeitlichen Hormonzeitreihen gefunden wurden, erkennt und sinngemäß zuordnen kann.

Für diesen Zweck bieten sich sogenannte Neurocomputer oder neuerdings neuronale Netzwerke an. Aber jede andere Form von Expertensystemen, die Unschärfekalküle (Fuzzy-Logic) durchführen können, sind geeignet, Klassifizierungen von deterministischen Mustern durchzuführen.

Werden nun Meßreihen von Parathormonen einem neuronalen Netzwerk eingespeichert, so kann das Netzwerk den Determinismus trainieren und erlernen. Aus dem Gelernten kann das neuronale Netzwerk in der Gegenwart die Meßwerte, die in Zukunft gemessen werden, für eine gewisse Zeit, bei Parathormon bis zu 28 Minuten, voraussagen. Diese Voraussagung wird immer nur begrenzt sein, da alle biologischen und evolutiven Systeme aufgrund der Unschärfe der initialen Randbedingungen ihres Ablaufs extrem sensitiv auf diese reagieren. Ein Determinismus in der Evolution ist stets endlich limitiert, jedoch kann diese Endlichkeit mit neuronalen Netzwerken in ihrem Muster gelernt und erkannt werden.

Diese Erkenntnis intensiver Untersuchungen führt nun dazu, Kranksein neu zu klassifizieren und daraus therapeutische Rückschlüsse zu ziehen.

Daher ist es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren bzw. eine dieses Verfahren durchführende Einrichtung bereitzustellen, die in der Lage sind, aus kontinuierlich aufgenommenen Daten eines biologischen dynamischen Systems ein raum-zeitliches Muster (Code) der Daten zu ermitteln, so daß dieses Muster (Code) dazu verwendet wird, eine Vorausbestimmung von in der Zukunft liegenden Meßdaten vorzunehmen.

Ziel der vorliegenden Erfindung ist es also, Informationen über chemische Veränderungen zwischen Gesundheit und Krankheit zu erhalten, um rechtzeitig therapeutische Maßnahmen zu ergreifen.

Die oben gestellte Aufgabe der vorliegenden Erfindung wird gemäß des Oberbegriffs des Anspruchs 1 und 13 mit den kennzeichnenden Merkmalen dieser Ansprüche gelöst.

Demnach ist das erfindungsgemäße computergestützte Verfahren mit hochvernetzter künstlicher Intelligenz zur Analyse eines biologischen dynamischen Systems, das sich nach den Gesetzmäßigkeiten der Selbstorganisation verhält, gekennzeichnet durch folgende Verfahrensschritte:

- Speichern von Meßreihen eines bekannten biologischen dynamischen Systems;
- Trainieren der hochvernetzten künstlichen Intelligenz auf das bekannte biologische dynamische System;
- Aufnahme von kontinuierlichen Meßreihen eines unbekannten biologischen dynamischen Systems mittels mindestens zweier Biosensoren, deren Meßsignale der hochvernetzten künstlichen Intelligenz zugeführt werden und unter Anwendung der trainierten hochvernetzten künstlichen Intelligenz eine individuelle raum-zeitliche dynamische Musteranalyse erstellt wird, deren Ergebnisse dazu verwendet werden, Vorausbestimmungen von in der Zukunft liegenden Meßdaten aufgrund des trainier-

ten Wissens der hochvernetzten künstlichen Intelligenz vorzunehmen.

Aus dieser Voraus- oder "Wahrnehmung" der Zukunft, was nicht gleichbedeutend ist mit einer Voraussage, Schätzung oder Trendanalyse, kann man nun prospektiv für die Gegenwart lernen. Wenn die in Zukunft eintretenden Ereignisse bei unveränderter Parameterkonstellation der Gegenwart nicht wünschenswert sind, so müssen die Randbedingungen der nichtlinearen dynamischen Systementwicklung neu eingestellt werden. Es wird also nicht ein Trend analysiert, sondern es wird aus der Zukunft, welche in die Gegenwart durch Meßdaten projiziert worden ist, gelernt.

Es erweist sich ferner bei der Erfindung als vorteilhaft, Muster der Zukunft mit bekannten Mustern zu vergleichen, um eine Auskunft darüber zu erhalten, ob mit pathologischen Abweichungen vom gewünschten Determinismus zu rechnen ist. Dies ist selbstverständlich prinzipiell nicht mit der statistischen Normwertkontrolle zu vergleichen, zum Beispiel ob der Blutzucker hoch oder niedrig ist, sondern es werden dynamische Muster analysiert und ein dynamischer Code erstellt. Diese können sich im Normwertbereich entwickeln und sich pathologisch verändern, was zur Krankheit führen kann, wie das Beispiel der oben erwähnten Osteoporose gezeigt hat.

Die erfindungsgemäße Einrichtung, die das oben genannte Verfahren anwendet, ist gekennzeichnet durch:

- mindestens zwei Biosensoren, die in dem biologischen dynamischen System implantiert sind und kontinuierlich Informationssignale der hochvernetzten künstlichen Intelligenz zuführen;
- ein Datenverarbeitungs-Programm, das aufgrund der gemessenen Informations-Signale eine individuelle Musteranalyse dynamischer Prozesse des biologischen dynamischen Systems erstellt und
- aufgrund des bestimmten individuellen dynamischen Musters (Code) einer Systemänderungs-Einrichtung Signale zuführt, so

daß diese Systemänderungs-Einrichtung die Randbedingungen des individuellen biologischen dynamischen Systems neu einstellt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren erweist es sich als besonders vorteilhaft, in einem lebenden biologischen dynamischen System mindestens zwei Biosensoren zu implementieren, die kontinuierlich Signale einem Datenverarbeitungs-System zuführen. Dieses Datenverarbeitungs-System muß daher in der Lage sein, eine große Menge von Daten in kurzer Zeit zu erfassen und zu verarbeiten. Hierzu eignen sich insbesondere sogenannte Neurocomputer bzw. neuronale Netzwerke, die zur Berechnung der genannten Muster auch Fuzzy-Logic-Methoden verwenden. Aus den erkannten und berechneten bestimmten dynamischen raum-zeitlichen Mustern können dann vorteilhafterweise bestimmte Krankheitszustände entsprechenden Mustern zugeordnet werden.

Um erfindungsgemäß ein individuelles gestörtes lebendes biologisches System in den ungestörten Zustand zurückzuführen, werden zweckmäßigerweise die erkannten Muster herangezogen, um die notwendigen Schritte einzuleiten.

Die erfindungsgemäße Einrichtung zur Analyse von hochdynamischen Sekretionsphänomenen von Hormonen in Blut-Zirkulationssystemen verwendet vorteilhafterweise Biosensoren, die über eine längere Zeit in den lebenden dynamischen biologischen Systemen verweilen. Diese speziellen Biosensoren messen Substanzen, insbesondere Hormone, in einem bestimmten Medium und geben vorteilhafterweise optische bzw. elektrische Signale an ein Datenverarbeitungs-System, das Unschärferechnungen (Fuzzy Logic) durchführt, ab. Dabei hat sich herausgestellt, daß die Verwendung von Hormonrezeptorproteinen zur Konstruktion von hormonnennenden Biosensoren besonders vorteilhaft sind, wobei es sich vorzugsweise um die Verwendung der sieben-fach membrangängigen Rezeptorproteine handelt, welche mit einem hydrophoben Proteinanteil in der Zellmembran aufgehängt sind und welche Informationen durch einen in das Zellinnere hineinragenden Peptidschwanz unterschiedlicher Länge vermitteln. Die erhaltene Information kann bekannten Transducern zugeführt werden. Als

äußerst vorteilhaft zur kontinuierlichen Messung der Konzentration von Nebenschilddrüsenhormonen im zirkulierenden Blut hat sich als geeignetes Sensormolekül das gentechnologisch synthetisierte Protein des Nebenschilddrüsenhormonrezeptors erwiesen. Dieses sieben-fach membrangängige Rezeptorprotein wurde erst kürzlich sequenziert und kloniert. Auch sind Modifikationen der Proteinsequenz dieses Rezeptorproteins zu verwenden. Auch bieten sich als Transducer ebenfalls bereits bekannte Technologien an.

Die Kopplung der verwendeten Biosensoren an das Datenverarbeitungssystem kann sowohl optisch als auch elektrisch vorgenommen werden.

Weitere erfindungswesentliche Merkmale ergeben sich aus den Unteransprüchen.

Anhand der Zeichnungen wird nunmehr die vorliegende Erfindung im einzelnen näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 ein schematisches Blockschaltbild der vorliegenden Erfindung;

Fig. 2 einen repräsentativen Rhythmus der Konzentrationen des PTH-Hormons als Funktion der Zeit;

Fig. 3 den Rhythmus der PTH-Hormonkonzentration im Blut eines Mannes mit Osteoporose als Funktion der Zeit;

Fig. 4 die PTH-Konzentration im Plasma als Funktion der Zeit von gesunden Patienten (durchgezogene Linie) und Patienten mit Osteoporose (unterbrochene Linien);

Fig. 5 Spektren der Fehlervoraussage als Funktion der Zeit aus Daten der Fig. 1 mit gesundem (A) und mit an Osteoporose erkrankten Patienten (B);

Fig. 6 zwei Meßreihen, wobei die obere Meßreihe A die gemessene ist und die untere Meßreihe B die aufgrund des "Trainings" erstellte Meßreihe darstellt;

Fig. 7 zwei Kurven, von denen Kurve C aufgrund von Zufallsdaten erstellt wurde und Kurve D aufgrund von PTH-Daten;

Fig. 8 die Topologie der Rezeptorstrukturen in Membranen.

In Fig. 1 ist das Blockschaltbild einer erfindungsgemäßen Einrichtung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens schematisch dargestellt. Mit 1 ist das Blut-Zirkulationssystem gekennzeichnet, in dem ein Biosensor 2 implantiert ist und kontinuierlich analoge Signale einem A/D-Wandler 3 zuführt. Die Kopplung zwischen dem Biosensor 2 und dem A/D-Wandler 3 kann sowohl optisch als auch elektrisch vorgenommen werden. Der A/D-Wandler 3 liefert dann digitale Signale an ein Datenverarbeitungssystem, das sowohl einen Neurocomputer als auch ein neuronales Netzwerk beinhalten kann. Andererseits ist jedoch jede andere Form von Expertensystemen, die Unschärfekalküle (Fuzzy Logic) durchführen können, durchaus geeignet, Klassifizierungen von deterministischen Mustern durchzuführen. Die erhaltenen deterministischen Muster dienen, wie bereits oben erwähnt, dazu, das Kranksein zu klassifizieren und daraus therapeutische Rückschlüsse zu ziehen. Aus den Berechnungen der Neurocomputer bzw. der neuronalen Netzwerke 4 werden entsprechende Signale erzeugt, die einem Stellglied, z.B. einer computergesteuerten Applikationspumpe, zugeführt werden. Das Stellglied 5 bzw. die Therapieeinrichtung arbeitet dann in der Weise, daß sie versucht, das erkannte gestörte deterministische Muster in ein ungestörtes deterministisches Muster zurückzuführen.

Ein entscheidender Punkt in dieser Anlage ist der Biosensor 2, der im Blut-Zirkulationssystem eines Individuums 1 implantiert ist. Ein brauchbarer denkbarer Biosensor muß die Eigenschaft haben, über längere Zeit in der Blutbahn weilen zu können, ohne schädliche Auswirkungen zu verursachen. Eine mögliche Lösung dieses Problems könnte ein Biosensor sein, der auf der Basis

der in Fig. 8 dargestellten Konstruktionen membrangängiger Rezeptoren dargestellt ist.

In Fig. 2 ist ein repräsentativer Rhythmus der PTH-Konzentration im Blut eines gesunden jungen Mannes dargestellt, wobei die obere Kurve 6 ionisiertes Calcium, die beiden unteren Kurven 7, 8 PTH-Konzentrationen darstellen, wobei ein 20-Minuten-Durchschnittswert für jede Kurve zusätzlich gezeichnet wurde, der durch die durchgezogene Linie dargestellt ist. Die Kurven zeigen, daß in einem normalen gesunden Individuum das PTH (Hormon) im Blut in pulsierender Weise zirkuliert. Die Konzentration eines intakten PTH (Hormons) innerhalb des Zirkulationssystems beträgt ungefähr 20 bis 40 pg/ml und pulsiert mit einer Höhe von etwa 200 pg/ml, wobei derartige Pulse häufig zu verzeichnen sind. Dieses Ergebnis zeigt, daß die Peaks fast zehnmal größer sind. Wichtig in dieser Darstellung ist es, zu erkennen, daß kräftige Konzentrationsschwankungen mit einem auf den ersten Blick irregulären Muster als Funktion der Zeit auftreten. Diese Muster sind mit komplizierten mathematischen Methoden zu analysieren.

In Fig. 3 ist der Rhythmus der PTH-Konzentrationen eines männlichen Patienten mit Osteoporose als Funktion der Zeit dargestellt. In der oberen Kurve 9 ist ionisiertes Calcium in den unteren Kurven 10, 11 die PTH-Konzentration dargestellt. Hierin ist sehr deutlich eine Verringerung der Amplituden und Abnahme der Frequenz der PTH-Sekretion und damit der Konzentration sichtbar, was typisch ist für ein an Osteoporose erkranktes Individuum.

Bei näherer Betrachtung der beiden Diagramme in Fig. 2 und 3 ist also eine deutliche Änderung sowohl in der Frequenz als auch in der Amplitude der zeitabhängigen Spektren zu beobachten. Mit anderen Worten heißt das, daß ein gewisses Muster für den gesunden bzw. den kranken Zustand eines Individuums charakteristisch ist. Daher lassen sich hieraus therapeutische Maßnahmen herleiten, die das gestörte Muster des kranken Patienten wieder regenerieren.

In Fig. 4 werden zeitabhängige Spektren der PTH-Konzentrationen in Plasmen während einer Periode von 4 Stunden dargestellt. Die durchgezogenen Linien geben die Ergebnisse eines gesunden Individuums wieder, während die unterbrochenen Linien Meßergebnisse von Patienten mit Osteoporose sind. Im folgenden werden kurz die untersuchten Individuen und Untersuchungsmethoden erläutert. Die untersuchten Individuen wurden in zwei Gruppen eingeteilt, wobei die erste Gruppe zwischen 24 und 26 Jahre alt war und gesund war. Die zweite Gruppe war zwischen 31 und 42 Jahre alt und an idiopathischer Osteoporose erkrankt. Die physischen Parameter der untersuchten Personen waren in beiden Gruppen normal. Die an Osteoporose erkrankten Patienten hatten jeweils zwei Rückgratfrakturen und eine reduzierte Knochenmasse. Die an Osteoporose erkrankten Personen zeigten ferner einen auffallenden Abfall der Knochenbildungsoberflächen. Um die kurzzeitigen Fluktuationen der PTH-Serumkonzentration zu untersuchen, wurden für die erste Gruppe 9 Stunden lang gemessen und für die zweite Gruppe 4 bis 6 Stunden lang. In beiden Gruppen wurden alle 2 Minuten Blutuntersuchungen über ein zentrales Venenkatheder durchgeführt.

Beide untersuchten Gruppen zeigen Bereiche, die quasi-periodische oder chaotisches dynamisches Verhalten zeigen. Dennoch können systematische Unterschiede im dynamischen Verhalten der Spektren gewonnen werden. Die Technik zur Analyse einer Fülle derartiger Daten erfordert Computer großer Kapazität, die den Anfall von derartig hohen Datenraten verarbeiten können. Ohne hier die Methode zur Analyse der in Fig. 4 gezeigten Daten im einzelnen aufzuführen, ist zu sagen, daß es gelungen ist, eine Klassifizierung einer allgemeinen deterministischen Komponente herauszufinden, die für das gesunde Individuum charakteristisch ist. Diese Komponente ist jedoch beinahe völlig ausgeblieben für den Fall eines an Osteoporose erkrankten Patienten, wie dies in Fig. 4 in den unterbrochenen Linien zu sehen ist.

Man kann nun ein neuronales Netzwerk, in diesem Falle eines mit 15 Eingängen und einem Ausgang benutzen, um es mit Meßwerten von Normalwerten zu trainieren. Die trainierten raum-zeitlichen

Muster vergleicht das Netzwerk anschließend mit ähnlichen von Gesunden, und es soll erkennen können, welche von Kranken stammen. als Kriterium wird die Vorhersehbarkeit von Mustern in die Zukunft herangezogen, wobei die Höhe des Vorhersagefehlers (prediction error) bedeutend ist.

In Fig. 5 wird die Divergenz zwischen den vorhergesagten und den tatsächlich gemessenen zeitabhängigen Spektren für ein gesundes (A) bzw. erkranktes (B) Individuum dargestellt. Obwohl die vorausgesagten und beobachteten Fehlerspektren der PTH-Serumkonzentration im gesunden Individuum in einigen Sektionen signifikant divergieren, bleiben die meisten Teile der Spektren sehr nahe an den beobachteten Werten. Dabei werden als Parameter vorhergesagte Werte in eine Zukunft von 1, 5, 10 und 15 Zeitschritten gewählt. Je weiter in die Zukunft vorhergesagt werden kann, umso sicherer erkennt das Netzwerk typische raumzeitliche Muster.

Es läßt sich nun zeigen, daß die Muster von Osteoporosekranken dadurch erkannt werden können, daß sie eine deterministische Ordnung, welche Vorhersagen erlaubt, verloren haben. Man kann also Krankheit als mangelnde gegenwärtige und zukünftige Ordnung messen, klassifizieren und zuordnen.

Fig. 6 zeigt zwei Meßreihen, wobei die obere Meßreihe A die gemessene ist und die untere Meßreihe B diejenige, die aufgrund des Trainings erstellt wurde. Das verwendete neuronale Netzwerk wurde mit einem PTH-Zeitmuster eines gesunden Systems mit einem limitierten Determinismus eine bestimmte Zeit lang trainiert. Die Abszisse dieser Darstellung ist die Zeitachse und enthält willkürliche Zahlen bei $n = 70$ Meßwerten, die alle zwei Minuten, also über einen Zeitraum von 35 Minuten gemessen und trainiert wurden. Diese Abbildung zeigt, daß ein neuronales Netzwerk 70 Meßwerte der Zukunft korrekt voraussagen kann, wenn man von systembedingten Schwankungen absieht. Die "Zukunft" ist also in den Meßdaten codiert oder programmiert; sie ist kein "Trend", sondern ein mathematisches Programm, das implizit in den Meßdaten zutage tritt. Man kann also aus der vorausgesagten

Zukunft für die Gestaltung des biologischen dynamischen Systems der Gegenwart und für die Zukunft lernen.

Fig. 7 zeigt zwei Kurven, von denen die Kurve C aufgrund von Zufallsdaten erstellt wurde und die Kurve D aufgrund von PTH-Daten. Die Abszisse dieser Darstellung enthält Zufallszahlen im Phasenraum, und die Ordinate gibt die Korrelation der Meßdaten wieder. Die Korrelation der Zufallsdaten in Kurve C verläuft linear ohne Konvergenz, wogegen die Meßdaten eines determinierten Chaos (Kurve D), wie es beispielsweise in einem biologischen dynamischen System vorzufinden ist, sich einem bestimmten Grenzwert nähern. Hieraus ist eindeutig zu erkennen, daß die Korrelation von stochastischen Zufallsdaten grundsätzlich unterschiedlich von der Korrelation von PTH-Daten ist. Daher ist das erfindungsgemäße Verfahren zur Bestimmung eines dynamischen Code eines biologischen dynamischen Systems nicht zu vergleichen mit einer linearen Extrapolation von Meßwerten, um daraus mögliche Meßwerte für die Zukunft zu erhalten.

In Fig. 8 wird die Topologie einiger an sich bekannter Strukturen eines Rezeptors in einer Membran für verschiedene membrangängige Rezeptoren dargestellt. Hierbei ist E das Effektor-Protein, G das G-Protein, C der C-Terminus, EGF der epidermale Wachstumsfaktor (epidermal growth factor), LDL die niedrige Dichte des Lipoproteins v-ros der viral-ros-Rezeptor. Auf der linken Seite der Darstellung sind einfache mehrmembrangängige Rezeptoren dargestellt, und in der Mitte mehrfach membrangängige Rezeptoren wie beispielsweise der sieben-fach membrangängige Rezeptor, der eine denkbare Lösung für den zu verwendenden Biosensor 2 darstellt.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß mit den Ausführungen zur vorliegenden Erfindung ein Verfahren und eine Einrichtung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens vorgestellt wurde, die in der Lage sind, eine Analyse von hochdynamischen Sekretionsphänomenen von Hormonen in zirkulierenden Blut-Systemen durchzuführen. Die Ergebnisse des erfindungsgemäßen Verfahrens wurden am Beispiel der Osteoporose überzeugend darge-

stellt, so daß davon ausgegangen werden kann, daß mit einer erfindungsgemäßen dynamischen Diagnoseeinrichtung es in Zukunft möglich sein wird, den Vorgang des "Unterwegsseins" zwischen Gesundheit und Krankheit neu zu beschreiben, und therapeutische Maßnahmen aufgrund der Erkenntnisse zu ergreifen.

PATENTANSPRÜCHE

1. Computergestütztes Verfahren mit hochvernetzter künstlicher Intelligenz, zur Analyse eines biologischen dynamischen Systems (1), das sich nach den Gesetzmäßigkeiten der Selbstorganisation verhält, bestehend aus folgenden Verfahrensschritten:
 - Speichern von Meßreihen eines bekannten biologischen dynamischen Systems;
 - Trainieren der hochvernetzten künstlichen Intelligenz (4) auf das bekannte biologische dynamische System;
 - Aufnahme von kontinuierlichen Meßreihen eines unbekannten biologischen dynamischen Systems (1) mittels mindestens zweier Biosensoren (2), deren Meßsignale der hochvernetzten künstlichen Intelligenz (4) zugeführt werden und unter Anwendung der trainierten hochvernetzten künstlichen Intelligenz (4) eine individuelle raum-zeitliche dynamische Musteranalyse erstellt wird, deren Ergebnisse dazu verwendet werden,
 - Vorausbestimmungen von in der Zukunft liegenden Meßdaten aufgrund des trainierten Wissens der hochvernetzten künstlichen Intelligenz (4) vorzunehmen.
2. Computergestütztes Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in dem biologischen dynamischen

System (1) mindestens zwei Biosensoren (2) implantiert werden.

3. Computergestütztes Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß ein Datenverarbeitungs-System (4) verwendet wird, das eine große Menge von Daten in kurzer Zeit erfassen und verarbeiten kann.
4. Computergestütztes Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Signale eines Biosensors (2) in kurzen Zeitintervallen erfaßt und analysiert werden.
5. Computergestütztes Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die bestimmten dynamischen raum-zeitlichen Muster bestimmten Krankheitszuständen zugeordnet werden.
6. Computergestütztes Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß jedem individuellen lebenden biologischen System (1) eine individuelle Musteranalyse, die den Zustand des biologischen Systems beschreibt, zugeordnet wird.
7. Computergestütztes Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß für die Musteranalyse Neurocomputer verwendet werden, deren Berechnungen auf Fuzzy-Logic-Methoden beruhen.
8. Computergestütztes Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß für die Musteranalyse neuronale Netzwerke verwendet werden.
9. Computergestütztes Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Datenverarbeitungs-System (4) eine Decodierung eines deterministischen Musters durchführt.

10. Computergestütztes Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß ein Experten-System neuronaler Netze in Kombination mit einem Fuzzy-System Informationsmuster des Biosensors (2) dekodiert.
11. Computergestütztes Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß aufgrund der erstellten dynamischen Muster (Code) automatisch mittels einer computergesteuerten Systemänderungs-Einrichtung (5) Maßnahmen vorgenommen werden, die das biologische dynamische System (1) verändern.
12. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zum Trainieren der hochvernetzten künstlichen Intelligenz (4) ein Parathormon verwendet wird, aus dem das Netzwerk den codierten Determinismus des biologischen dynamischen Systems (1) erlernt.
13. Einrichtung zur Erkennung von dynamischen Mustern (Code) und deren Abänderung bei dynamischen Prozessen in lebenden biologischen Systemen (1), gekennzeichnet durch
 - mindestens zwei Biosensoren (2), die in dem biologischen dynamischen System (1) implantiert sind und kontinuierlich Informationssignale der hochvernetzten künstlichen Intelligenz (4) zuführen;
 - ein Datenverarbeitungs-Programm, das aufgrund der gemessenen Informations-Signale eine individuelle Musteranalyse dynamischer Prozesse des biologischen dynamischen Systems (1) erstellt; und
 - aufgrund des bestimmten individuellen dynamischen Musters (Code) einer Systemänderungs-Einrichtung (5) Signale zuführt, so daß diese Systemänderungs-Einrichtung (5) die Randbedingungen des individuellen biologischen dynamischen Systems (1) neu einstellt.
14. Einrichtung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Biosensoren (2) über eine längere Zeit in

dem lebenden dynamischen biologischen System (1) implementiert sind.

15. Einrichtung nach Anspruch 13 und 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Biosensoren (2) kontinuierlich Konzentrationen von Substanzen in einem Medium, insbesondere Hormone, messen.
16. Einrichtung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Datenverarbeitungs-System (4) ein hochvernetztes neuronales Netzwerk ist, das Unschärferechnungen (Fuzzy-Logic) durchführen kann.
17. Einrichtung nach Anspruch 13 und 16, dadurch gekennzeichnet, daß das neuronale Netzwerk (4) ein Programm enthält, das die Klassifizierung von typischen deterministischen Mustern vornimmt.
18. Einrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Systemänderungs-Einrichtung (5) eine computergesteuerte Applikationspumpe ist, die von einer entsprechenden Elektronik angesteuert wird.
19. Einrichtung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die mindestens zwei Biosensoren (2) direkt an ein neuronales Netzwerk (4) gekoppelt sind, wobei die Kopplung elektrisch ist.
20. Einrichtung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die mindestens zwei Biosensoren (2) direkt an ein neuronales Netzwerk (4) gekoppelt sind, wobei die Kopplung optisch ist.
21. Einrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Biosensoren (2) ein Parathormonrezeptorprotein enthalten.

22. Einrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die mindestens zwei Biosensoren (2) aus gentechnologisch hergestellten Rezeptorproteinen für Hormone bestehen.
23. Einrichtung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Sensormolekül ein gentechnologisch synthetisiertes Protein des Nebenschilddrüsenhormonrezeptors ist.
24. Einrichtung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß das Rezeptorprotein ein sieben-fach membrangängiges Protein ist.
25. Einrichtung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß das Rezeptorprotein eine Modifikation der Proteinsequenz des sieben-fach membrangängigen Rezeptorproteins ist.

GEANDERTE ANSPRÜCHE

[beim Internationalen Büro am 23 November 1993 (23.11.93) eingegangen,
ursprünglicher Anspruch 12 geändert; alle weiteren
Ansprüche unverändert (1 Seite)]

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zum Trainieren der hochvernetzten künstlichen Intelligenz (4) ein Hormon, insbesondere Parathormon, verwendet wird, aus dem das Netzwerk den codierten Determinismus des biologischen dynamischen Systems (1) erlernt.

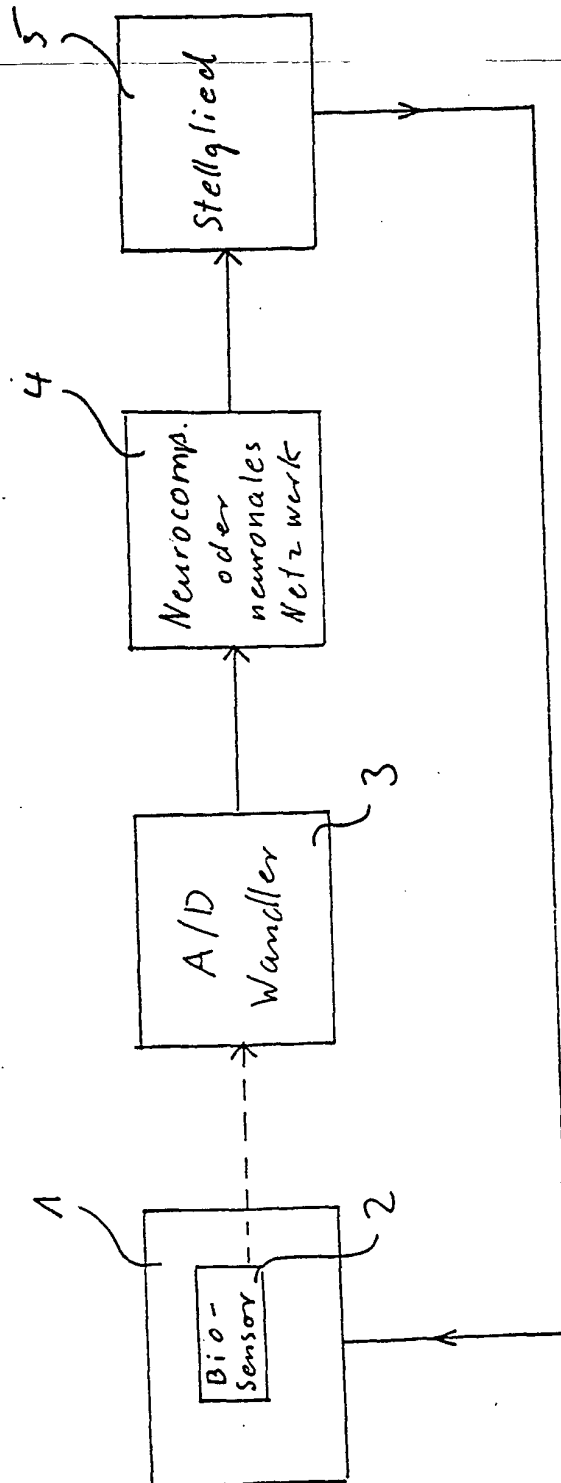


Fig. 1

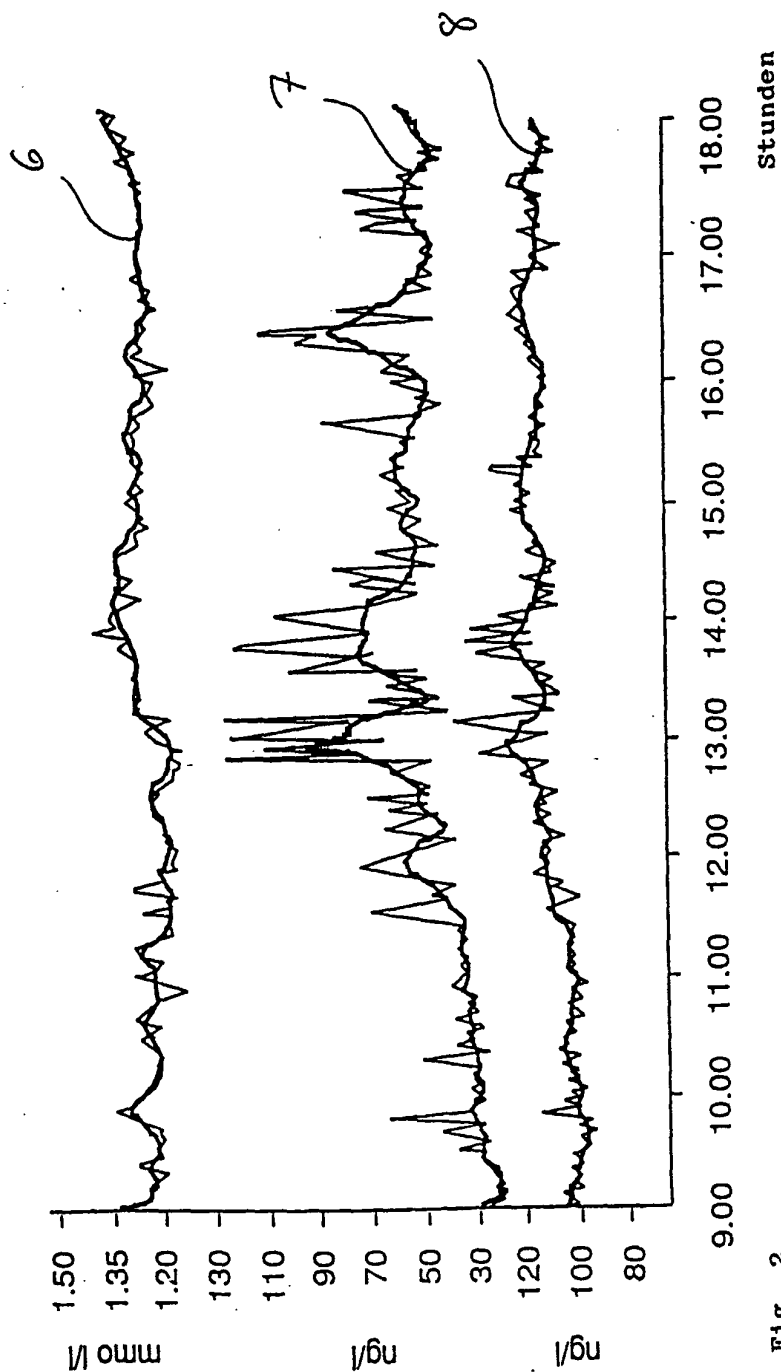


Fig. 2

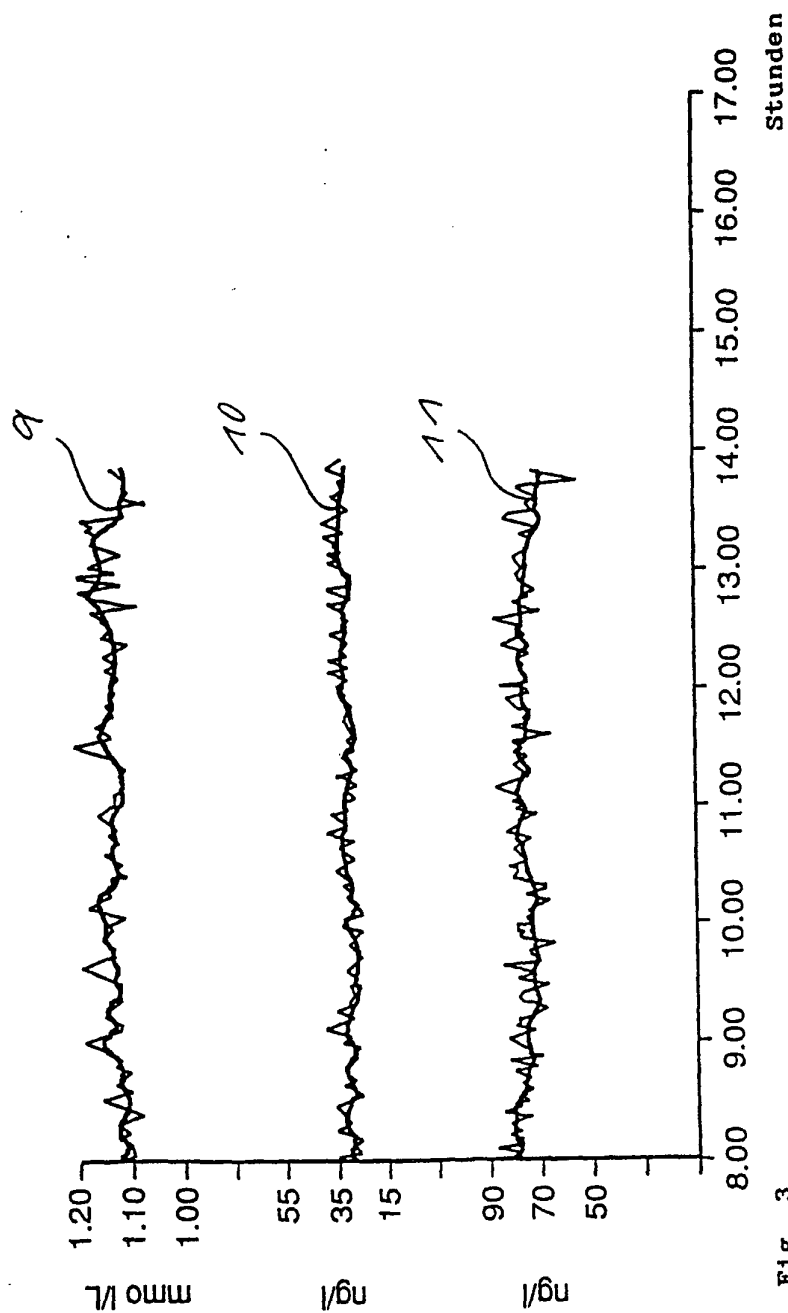


Fig. 3

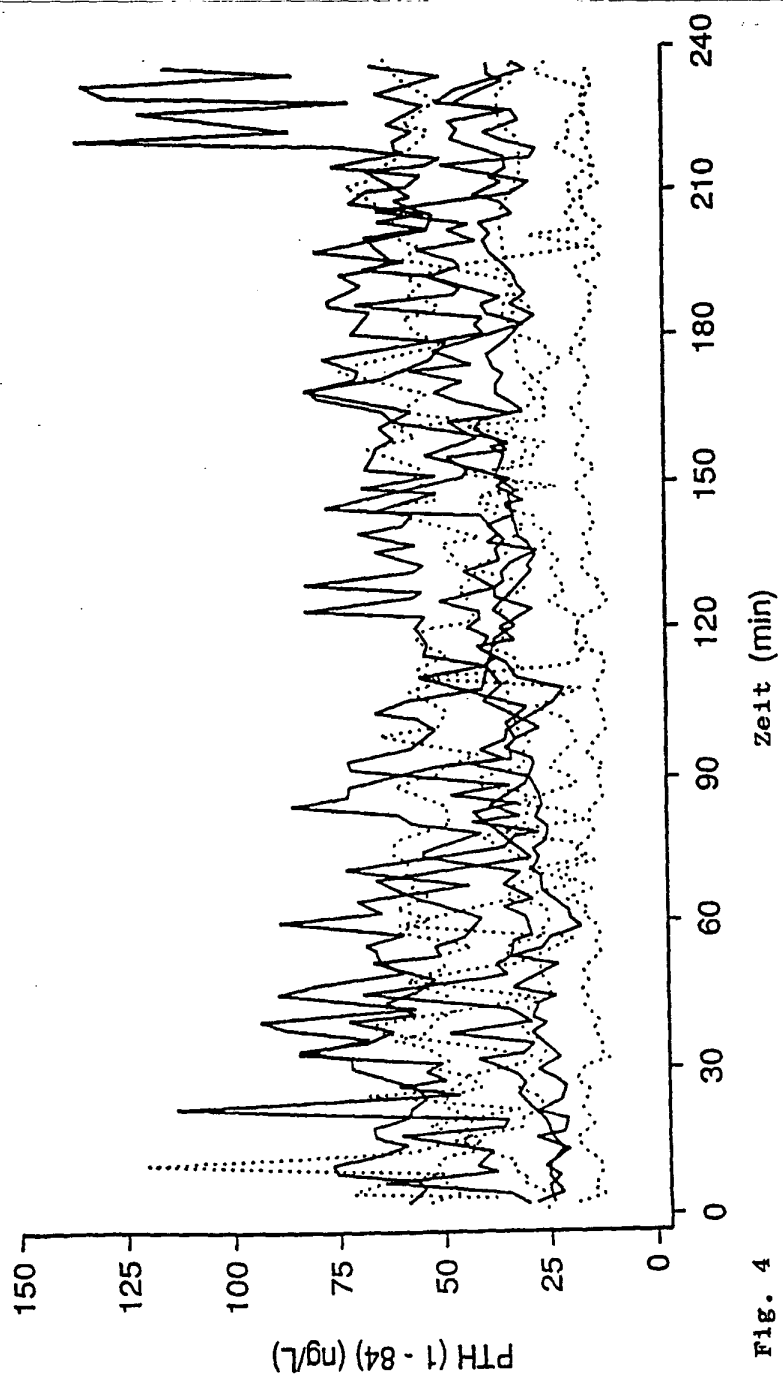


Fig. 4

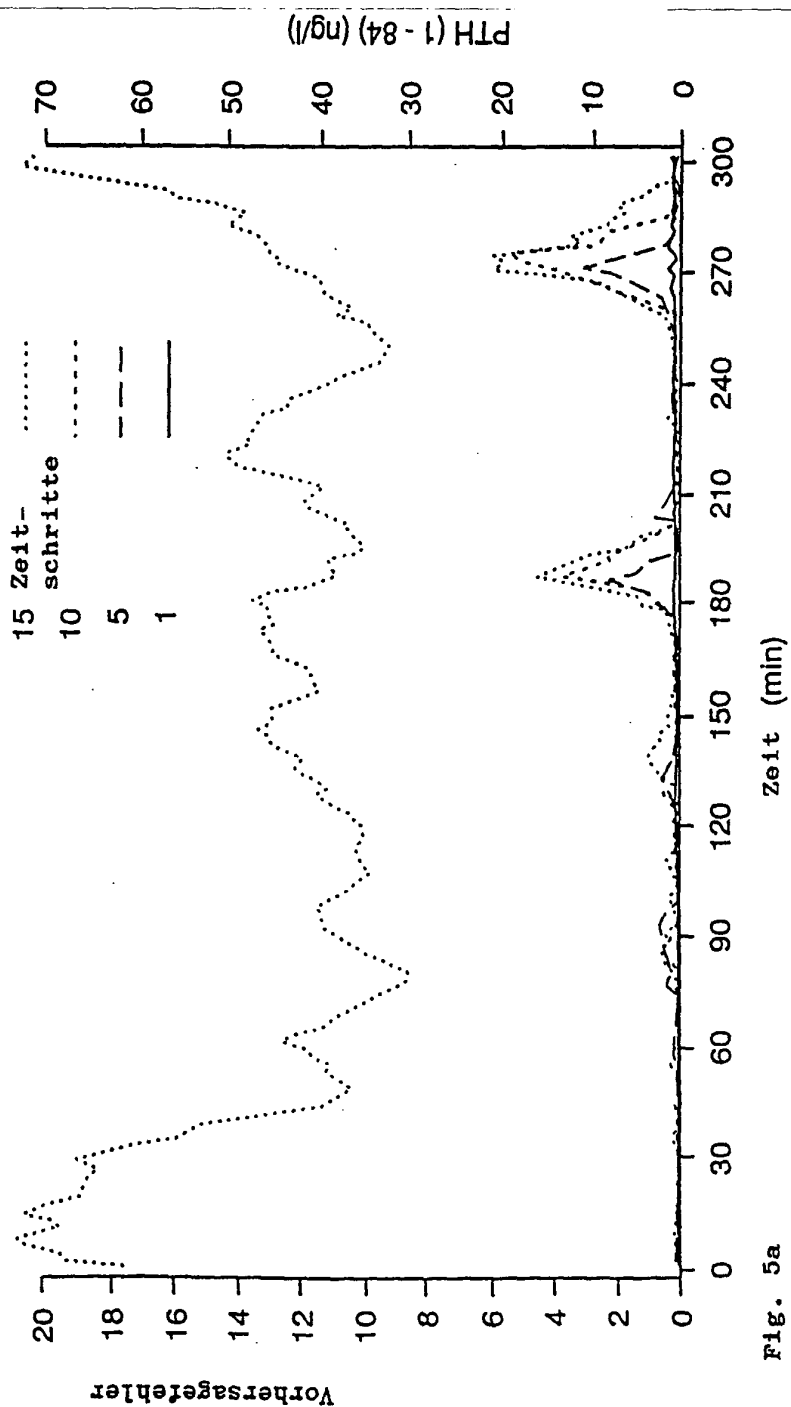


Fig. 5a

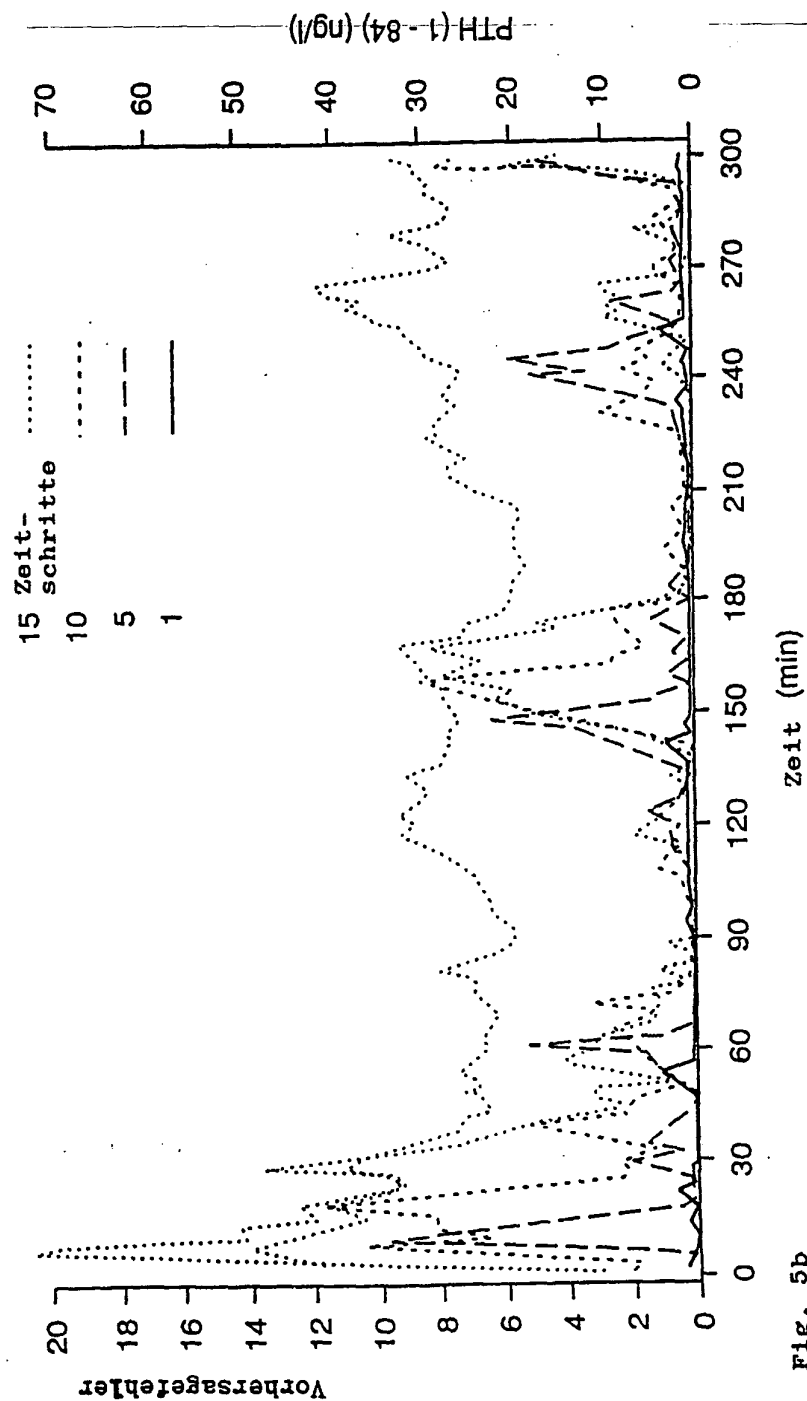
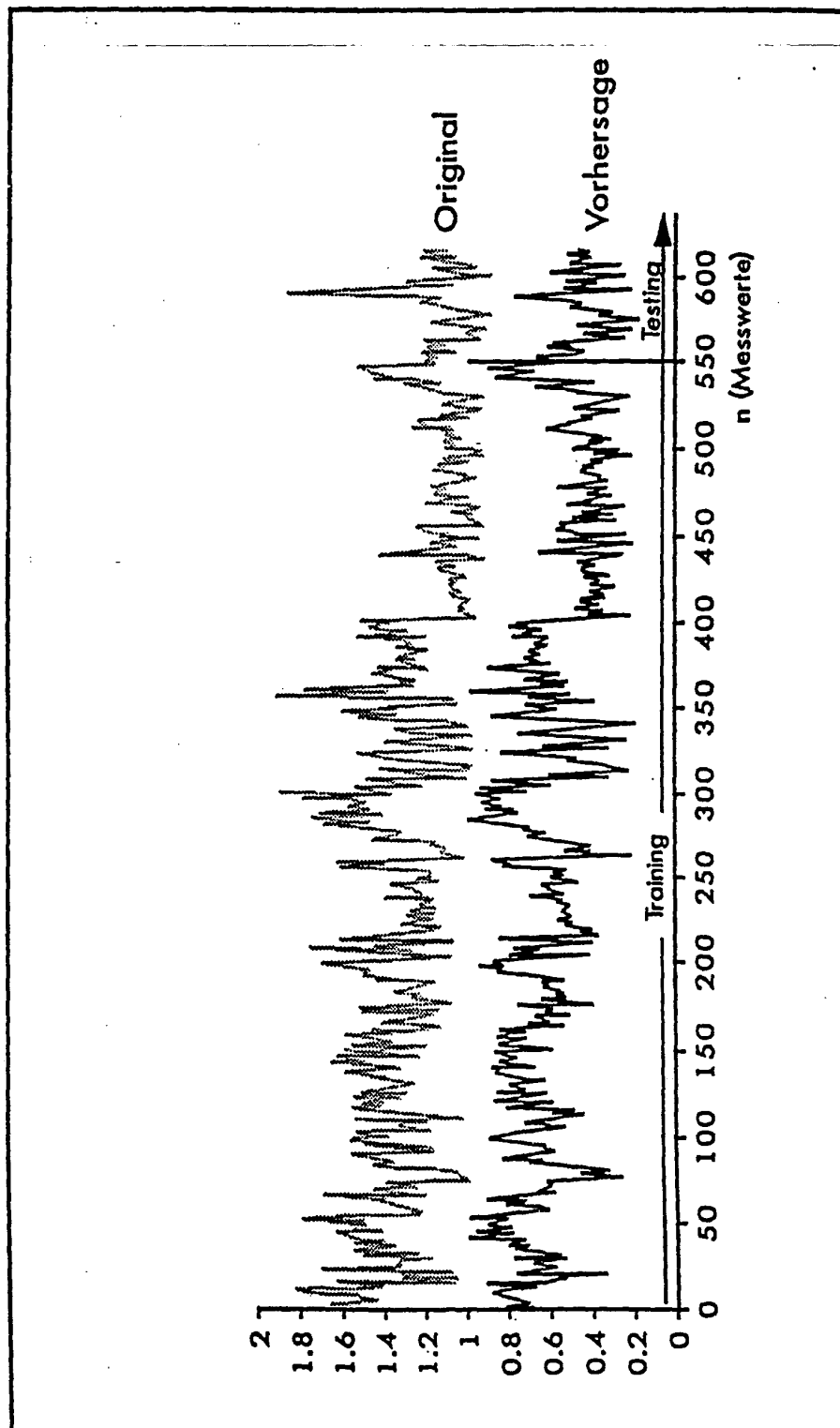


Fig. 5b

CLASSIFI

C1

Fig. 6



ERSATZBLATT

Fig. 7

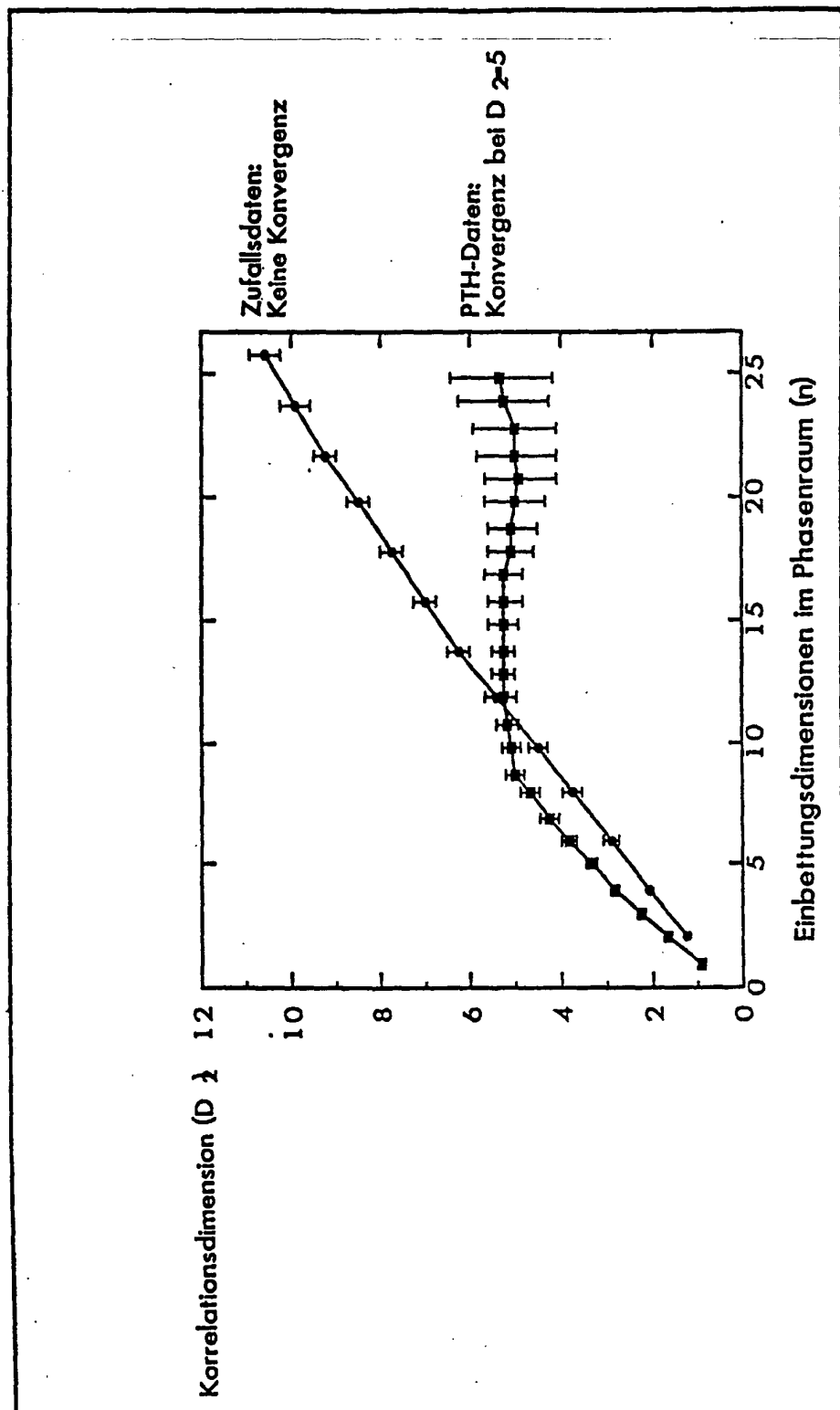
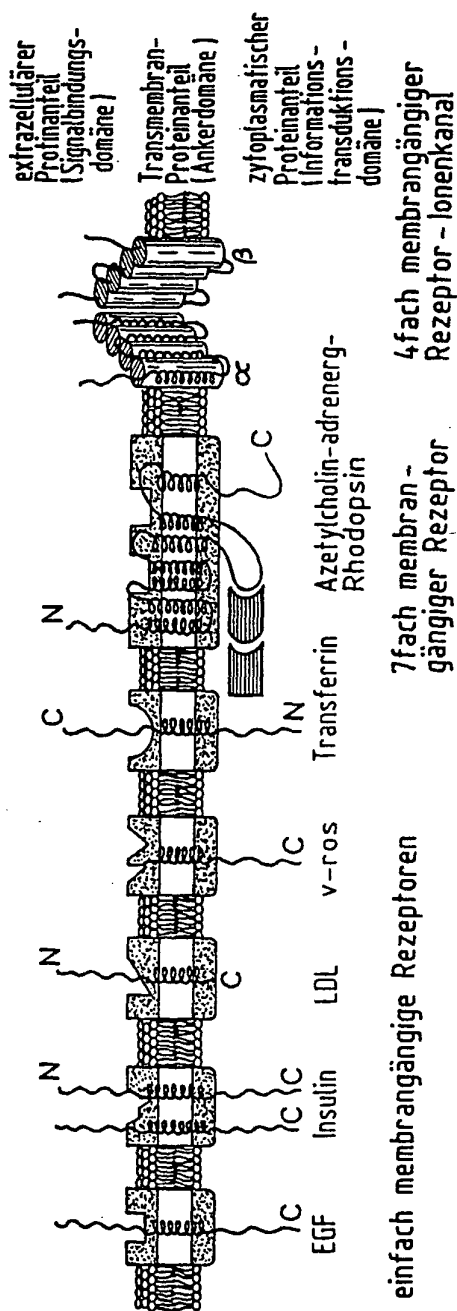


Fig. 8



7fach membrangängiger Rezeptor

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 93/01566

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.5 G06F15/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.5 G06F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	COMPUTERS & CHEMICAL ENGINEERING Vol. 16, No. 4, April 1992, UK Pages 283 - 291 C. DI MASSIMO ET AL 'TOWARDS IMPROVED PENICILIN FERMENTATION VIA ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS' see the whole document ---	1-25
X	IEEE TRANSACTIONS ON BIO-MEDICAL ENGINEERING Vol. 38, No. 2, February 1991, NEW YORK US Pages 113 - 125 A. H. VAGNUCCI ET AL 'CLASSIFICATION OF PLASMA CORTISOL PATTERNS IN NORMAL SUBJECTS AND IN CUSHING'S SYNDROME' see the whole document ---	1-25

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 October 1993 (25.10.93)

Date of mailing of the international search report

12 November 1993 (12.11.93)

Name and mailing address of the ISA/

EUROPEAN PATENT OFFICE

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 93/01566

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PROCEEDINGS OF THE FOURTEENTH ANNUAL NORTHEAST BIOENGINEERING CONFERENCE 10 March 1988, DURHAM NH, USA Pages 257 - 300 XP000093492 T.P. WANG ET AL 'WIGNER-VILLE SPECTRUM ANALYSIS OF HORMONAL TIME SERIES' see the whole document -----	1-25
A	PROCEEDINGS OF THE ANNUAL CONFERENCE OF THE IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY SOCIETY Vol. 13, No. 4, 31 October 1991 ORLANDO, FLORIDA, USA Pages 1660 - 1661 XP000348137 J.M.GOLDMAN 'NEURAL NETWORK ANALYSIS OF PHYSIOLOGIC WAVEFORMS' see the whole document -----	1-25

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 93/01566

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 5^{smc} G06F15/20

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 5 G06F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	COMPUTERS & CHEMICAL ENGINEERING Bd. 16, Nr. 4, April 1992, UK Seiten 283 - 291 C. DI MASSIMO ET AL 'TOWARDS IMPROVED PENICILIN FERMENTATION VIA ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS' siehe das ganze Dokument ---	1-25
X	IEEE TRANSACTIONS ON BIO-MEDICAL ENGINEERING Bd. 38, Nr. 2, Februar 1991, NEW YORK US Seiten 113 - 125 A.H.VAGNUCCI ET AL 'CLASSIFICATION OF PLASMA CORTISOL PATTERNS IN NORMAL SUBJECTS AND IN CUSHING'S SYNDROME' siehe das ganze Dokument ---	1-25

-/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☐ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbereich genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

'&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. Oktober 1993

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

12.11. 93.

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

BARBA, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 93/01566

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>PROCEEDINGS OF THE FOURTEENTH ANNUAL NORTHEAST BIOENGINEERING CONFERENCE 10. März 1988, DURHAM, NH, USA Seiten 257 - 300 XP000093492 T.P.WANG ET AL 'WIGNER-VILLE SPECTRUM ANALYSIS OF HORMONAL TIME SERIES' siehe das ganze Dokument ----</p>	1-25
A	<p>PROCEEDINGS OF THE ANNUAL CONFERENCE OF THE IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY SOCIETY Bd. 13, Nr. 4, 31. Oktober 1991, ORLANDO, FLORIDA, USA Seiten 1660 - 1661 XP000348137 J.M.GOLDMAN 'NEURAL NETWORK ANALYSIS OF PHYSIOLOGIC WAVEFORMS' siehe das ganze Dokument -----</p>	1-25